Lane Medical Library

Neoplastische Blutreaktion

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Haino Dietz
aus Braunschweig

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1931.

Buchdruckerei M. Krahl, Erlangen-Bruck
1933

Referent: Herr Geheimrat Professor Dr. Jamin
Dekan: Herr Professor Dr. E. Kirch

Literaturverzeichnis.

1. O. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1923.
2. O. Naegeli, ebenda.
3. O. Naegeli, ebenda.
4. H. Baar u. E. Stransky, die klinische Hämatologie des Kindesalters.
5. A. Schittenhelm, die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. 2, 1925.
6. O. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1923.
7. O. Naegeli, ebenda.
8. A. Schittenhelm, Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. 1.
9. A. v. Domarus, Innere Medizin, 1930.
10. O. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1923.
11. O. Naegeli, ebenda.
12. A. Schittenhelm, Krankheiten d. Blutes u. der blutbildenden Organe, Bd. 2.
13. A. Schittenhelm, ebenda, Bd. 1.
14. A. Schittenhelm, ebenda, Bd. 2.
15. A. Schittenhelm, ebenda, Bd. 2.
16. A. Schittenhelm, ebenda, Bd. 2.
17. A. Schittenhelm, ebenda, Bd. 2.
18. O. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
19. O. Naegeli, ebenda.
20. J. Arneth, die qualitative Blutlehre, Bd. 1, 1920.
21. J. Arneth, ebenda.
22. O. Neageli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
23. O. Naegeli, ebenda.
24. O. Naegeli, ebenda.
25. A. v. Domarus, Innere Medizin, 1930.
26. A. Schittenhelm, die Krankheit des Blutes und der bildenden Organe, Bd. 1.
27. A. Schittenhelm, ebenda.
28. A. Schittenhelm, ebenda.
29. O. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
30. H. Baar u. E. Stransky, die klinische Hämatologie des Kindesalters.

Hiermit versichere ich, vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt zu haben.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153709_0125

Unter den drei großen Forschungsrichtungen auf dem Gebiete der Blutuntersuchungen, der bakteriologisch-serologischen, der physikalisch-chemischen und der morphologisch-biologischen oder histologischen, erstrebt letzte die genaueste Kenntnis aller morphologischen Verhältnisse an den korpuskulären Elementen des Blutes, deren genetische Erklärung, biologische Bedeutung und diagnostisch-prognostische Verwertung so überaus wertvoll ist. (1)

Bei den schweren Anämien, den leukämischen Affektionen usw. hat heute der morphologische Blutbefund die erste Bedeutung gegenüber den anderen Untersuchungsmethoden. Eine eingehende morphologische Analyse des Blutes entscheidet mitunter allein, welche Erkrankung zugrunde liegt. Als einziges sicheres Beweismittel z. B. für die Biermersche perniziöse Form im Gegensatz zu einer schweren Anämie kann nur der charakteristische Blutbefund gelten. (2) Auch wird durch das Blutbild ein Leiden als Leukämie klassifiziert, wie auch der übrige klinische Befund ausfällt. Genaue Leukozytenuntersuchungen ergeben besonders bei wiederholter Durchführung bei vielen Infektionskrankheiten wertvolle Aufschlüsse. Mit welcher Sicherheit wird heute anhand des Blutbefundes die früher so ungemein schwierige Frage, Typhus oder Trichinosis, beantwortet. Auch für die rasche Erkenntnis zweifelhafter oder schon abgeblaßter Exantheme ist der morphologische Blutbefund ausschlaggebend. Bezeichnend bei Scharlach die Leukozytose und die Eosinophilie, bei Röteln die große Zahl von Plasmazellen.

Die im Blut gefundenen Zellen sind das Produkt der blutbildenden Organe, also des Knochenmarks und des lymphatischen Systems. Treten unreife Gebilde, wie kernhaltige Rote und Myelocyten und dergl. auf, so kann man mit Bestimmtheit dies als Folge einer Funktionsstörung der blutbildenden Gewebe ansehen. (3)

Krankheiten beeinflussen nun in durchaus verschiedener Weise die Funktionen der einzelnen Systeme. Das im lebenden Körper zirkulierende Blut kommt mit den Organen und Geweben in engste Berührung. Alle Stoffwechselprodukte der Zellen werden durch das Blut aufgenommen und den Ausscheidungsorganen zugeführt. Es ist daher erklärlich, daß jede organische Erkrankung die Zusammensetzung des Blutes ändern muß. In allen solchen Fällen müßten daher im Blute Abweichungen von der chemischen Zusammensetzung und der physikaschen Eigenschaften zu erwarten sein. Zum Teil sind die Veränderungen aber sehr geringfügiger Natur, zum Teil sind sie mit der heutigen Technik nicht festzustellen. Bei allen Erkrankungen sind keineswegs immer morphologische Veränderungen des Blutes festzustellen, da nicht alle im Blute kreisenden krankhaften Produkte die Zellen selbst oder die Blutbildungsorgane sowohl morphologisch als auch biologisch anzugreifen bezw. zu schädigen vermögen. Es ist nun nicht gesagt, daß gleichzeitig alle drei morphologischen Elemente des Blutes (Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten) bei Krankheiten Veränderungen aufweisen müssen. Mitunter ist es nur eine der Gruppen, häufiger jedoch sind es alle drei oder wenigstens zwei derselben, die von der Norm abweichen. Besonders sind es die Leukozyten, die in der Diagnose die wichtigste Rolle spielen. (4)

Die weißen Blutkörperchen des menschlichen

Blutes, unterschiedlich ihrer Genese, trennt man in spezielle Arten. Die im normalen Blute stark vorherrschende Zellart der myeloischen Leukozyten (65—70%) sind (nach Naegeli):

1. Die neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten, erkenntlich durch die eigenartigen Kernformen.
2. Die eosinophilen Leukozyten (2—4%), durch das Vorhandensein einer groben acidophilen Granulation charakterisiert.
3. Die Mastzellen oder die basophil granulierten Zellen. Ihr Kern ist eigenartig grob gelappt und zerschnitten und zeigt außer den Lappungen oft noch kleinere Abschnürungen, die aber alle mittels Brücken mit dem Kern wieder zusammenhängen. Die Zahl der Mastzellen beträgt normal beim Gesunden ca. 0,4% der Leukozyten.
4. Die Monozyten oder die großen Mononucleären von Ehrlich. Diese Zellen finden sich im Blute in etwa 6—8%. Es sind die größten Gebilde im normalen Blute. Sie zeigen einen großen Kern, der fast garnicht gelappt ist (das sind die Mononucleären Ehrlichs) oder zeigen eine Reihe von Einschnürungen und Einkerbungen.

Die Produkte des lymphatischen Systems sind die Lymphozyten. Dies sind Zellen von der ungefähren Größe eines roten Blutkörperchens. Der Kern ist meist rund, zeigt bisweilen eine deutliche Kerbe und enthält ein dichtes grobes Balkennetz von Basichromatin, das zwischen sich kleine Lücken und Spalten von ungefärbten Oxychromatin erkennen läßt. Die Zahl dieser Zellen beträgt normal auf 7000 weiße Blutkörperchen 20—25%. (5)

Im normalen Blut fehlen erhebliche Größendifferenzen zwischen den einzelnen roten Blutkörperchen, wohl sind sie aber bei Krankheiten häufig (Anisocytose). Poikilocyten sind Zellen mit abnormer äuße-

rer Gestalt. Sie kommen bei allen schweren Anämien, Chlorose von 40% Hb. abwärts gewöhnlich in stärkerem Grade, bei schweren Ca-Nephritis-Ulcusanämien. Sehr häufig ist Anisocytose mit Poikilocytose kombiniert (6). Die diagnostische Bedeutung ist nicht sehr groß, im allgemeinen geht der Grad der Erscheinung parallel der Schwere der Anämie.

Unter pathologischen Verhältnissen treten auch kernhaltige rote Blutkörperchen aus den haematopoetischen Organen in die Blutbahn über, Normoblasten, viel seltener Megaloblasten. Das Protoplasma ist, wie im Knochenmark dem unreifen jugendlichen Charakter entsprechend, recht häufig polychromatisch besonders bei den Megaloblasten. Dauernd sehr zahlreich trifft man Erythroblasten im Blute bei Anämia pseudol. inf., reichlich mitunter bei Leukämien und kindlichen, meist septisch hämolytischen Anämien. Bei malignen Tumoren im Knochenmark, treten ebenfalls Erythroblasten auf, was damit erklärt wird, daß das umgebende Knochenmarkgewebe gereizt wird und dadurch eine lokalisierte Mehrleistung hervorgerufen wird. Trotz vieler Tumorherde im roten Mark erhält man häufig keine abnormen Blutbilder, die Größe des Reizes und Anspruchsfähigkeit sind entscheidend. (7)

Es ist nun bekannt, daß gutartige Geschwülste im allgemeinen nicht zu Blutveränderungen führen, abgesehen von besonderen Komplikationen, wie z. B. Blutungen, Ulzerationen und Uterus-Myome. Dagegen liegt es in der Natur der bösartigen Geschwülste begründet, daß sie nach kürzerer oder längerer Zeit nicht nur schwerste Schädigungen des Allgemeinzustandes herbeiführen, die man als Kachexien bezeichnet, sondern auch umwälzende Alterationen des Blutes veranlassen. Es werden sowohl die Erythrozyten wie die Leukozyten und die chemische Zusammen-

setzung des Blutes betroffen. Selbstverständlich dauert es immer eine gewisse Zeit, ehe nachweisbare Blutveränderungen für die Diagnose praktisch verwertbar sind, aber selbst kleine maligne Tumoren pflegen, wenn sie längere Zeit bestanden haben, schädigend auf die Blutbestandteile einzuwirken. (8)

Die häufigste Blutalteration, die man bei malignen Tumoren trifft, ist eine Anämie. Hier kann die Annahme einer Toxinwirkung nicht umgangen werden, weil nur sie die Toxinwirkung auf die blutbildenden Organe zu erklären imstande ist. (9) Die Erythrozyten und namentlich das Hb. kommen auf immer niedrigere Werte. Der tiefe Färbeindex verrät am schnellsten das drohende Erliegen der Erythropoese. Im Knochenmark erzeugt die Schädlichkeit ungenügende Neubildung oder mangelhafte Ausbildung der Zellen, die dann auch wieder bald zugrunde gehen. Daß hierdurch wiederum neue Anforderungen an die sonst schon insuffiziente Erythropoese gestellt werden, ist verständlich. Das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen beweist stets, von embryonaler Blutbildung abgesehen, daß eine Schädigung des blutbildenden Systems vorliegen muß. (10)

Nicht nur die Erythropoese, sondern auch die Leukopoese, namentlich das myeloische System, erleidet unter den toxischen Eigenschaften des Tumors Veränderungen. Nur in den ersten Anfangsstadien bestehen von Seiten der Leukozyten keine Abweichungen. Sehr bald stellt sich aber eine neutrophile Leukozytose bezw. Neutrophilie ein. (11)

Die morphologischen Blutveränderungen bei den malignen Tumoren sind im Gegensatz zu anderen Bluterkrankungen nicht absolut charakteristisch, da eine ganze Reihe anderer Krankheiten den gleichen Blutbefund aufweisen können. Anämie mit Leukozytose kombiniert, findet man bei vielen Infektions-

krankheiten und Leukozytose muß nicht immer eine obligate Begleiterscheinung der Leukämie sein. Nur wenn alle nicht zum ursächlichen Krankheitsbild gehörenden Affektionen ausgeschaltet werden können, darf man auf Grund des Blutbefundes mit großer Wahrscheinlichkeit einen malignen Tumor als Ursache der Blutalteration annehmen. (12)

Kasuistik: Es handelte sich im vorliegenden Falle um einen vierjährigen Knaben, der am 17. 3. 1930 mit folgender Anamnese in die Universitäts-Kinderklinik Erlangen aufgenommen wurde.

Normale und rechtzeitige Geburt. Außer Masern (1927), Hals- und Krampfhusten, der ca. ¼ Jahr dauerte, und einer leichten Halsentzündung (1929) war das Kind immer gesund. Aus der Familienanamnese, väterlicher- und mütterlicherseits, war nichts besonderes zu ermitteln. Drei Geschwister des Knaben sind völlig gesund und kräftig.

Seit etwa einem Jahr wurde in der linken Wade ein derber, nicht druckempfindlicher Knoten bemerkt. Vor vier Wochen erkrankte der Knabe und klagte über Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und war mißlaunig und auffallend blaß. Während dieser Zeit mäßiges Fieber, kein Erbrechen, kein Nasenbluten, auch keine besondere Gewichtsabnahme.

Status praesens: Zartes Kind mit gelbgrünem Gesicht. Die Haut von blaß gelbgrüner Farbe, ist zart und weich und fühlt sich heiß und etwas trocken an. Starke Venenzeichnung an den Schläfen, Nasenrücken und am Brustkorb. An den Beinen vereinzelte flecken- und strichförmige Hautblutungen. In der linken Wade, deutlich sichtbar, ein kleinapfelgroßer derber, stellenweise knorpelharter Tumor von höckeriger Oberfläche. Die Geschwulst läßt sich gegen den Knochen verschieben und scheint der Muskulatur anzugehören. Die Haut ist darüber gänzlich unverschieblich.

Wadenumfang: rechts = 20 cm
links = 22,5 cm.

In beiden Leistenbeugen kleine derbe Lymphdrüsen, sonst keine Drüsenschwellungen nachweisbar. Skelett o. B. Keine auffallende Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit, nur über beiden Augen eine schmerzhafte Schwellung. An den Sinnesorganen und Nervensystem keine Besonderheiten. Mund- und Lippenschleimhaut anaemisch, besonders ist der harte und weiche Gaumen sehr blaß, Zunge feucht, lingua geographica, Tonsillen und Uoula o. B. Lunge, Herz o. B. Der Leib ist etwas aufgetrieben, keine Druckempfindlichkeit, kein Ascites. Der stumpfe untere Leberrand überragt den Rippenbogen um ca. 6 cm in der Mammillarlinie. Die Milz ist als harter Tumor 4 cm unter dem linken Rippenbogen tastbar. Harn, Stuhl o. B. Wassermann- und Meinicke-Trübungsreaktionen = negativ. Pirquet-Reaktionen negativ.

Das Röntgenbild zeigt den sichtbaren Tumor, sonst aber keine Knochenveränderungen. Die Knochenschale des Schädels ist sehr dünn und aufgetrieben.

Am 22. III. 1930 wird der leicht ausschälbare Tumor der linken Wade operativ entfernt. Er ist deutlich abgekapselt und weist eine graugelbe Schnittfläche auf. Die Wunde heilt per primam.

Die histologische Untersuchung durch das pathologische Institut der Universität Erlangen (Professor Dr. E. Kirch) (Einlauf Nr. 525/30) ergibt ein einwandfreies aus mittelgroßen Rundzellen bestehendes Sarkom. Der Tumor ist teilweise alveolär angeordnet, enthält zahlreiche Mitosen, das bindegewebige Stroma ist dagegen nur gering entwickelt, außerdem finden sich zahlreiche Gefäße. Auffallend ist, daß die Geschwulst ringsum von Bindegewebe abgekapselt ist, das von Geschwulstzellen nicht durchbrochen wird.

Diagnose: Mittelgroßzelliges Rundzellensarkom.

Am 6. IV. 1930 wird das Kind entlassen und eine Besserung des Allgemeinzustandes festgestellt. Gewichtszunahme ein 1,1 kg. Die Auftreibung des Schädels in der Gegend des rechten Schläfenbeines ist deutlicher geworden. Hinter dem rechten Ohre eine kleine, nicht druckempfindliche Knochenentwicklung oberhalb des processus mastoideus, eine kleinere hinter dem linken Ohre. Drüsenschwellungen sind nicht nachzuweisen. Der Leib ist stärker aufgetrieben und gespannter als bisher. Die Leber ist bis 6 cm, die Milz bis 4 cm unterhalb des Rippenbogens fühlbar. Extremitäten o. B. Bewegungen frei, Reflexe normal auslösbar. Im Urin deutliche Eiweißtrübung, im Sediment Epithelien, Leukozyten und Zylinder.

I. Blutbefund nm 18. III. 1930.

Erythrozyten	= 2370000	Hb. 44,5%	
Leukozyten	= 7320	F. I. 0,95	
Eosinophile L.	= 0,7%		
Monozyten	= 12,7%		
Mastzellen	= 2%		
Segmentkernige L.	= 15,7	Neutroph. L.	= 30,7%
Stabkernige L.	= 13		
J. (neutroph.) L.	= 2		
Lymphozyten	= 41,6%	Plasmazellen	= 0,0%
Myelozyten	= 4 %	Zerfallsformen	= 5,7%
Myeloblasten	= 2,7%		
Lymphoidozyten	= 0,0%		

1 Normoblast.

Anisozytose, Hypochromie, Poikilozyten. Polychrome rote Blutkörperchen, vereinzelt ganz blau. Wenig und meist dann sehr große Thrombozyten. Uebersegmentierte Neutrophile, Chromatinlücken. Unter den Segmentkernigen als auch unter den Stabkernigen finden sich gequollene und degenerierte Formen.

II. Blutbefund am 28. III. 1930.

Erythrozyten = 2170000 Hb. = 48%
Leukozyten = 6640 F. I. = 1,1
Eosinophile L. = 5%
Monozyten = 6,7%
Mastzellen = 2,3%
Segmentkernige L. = 24%
Stabkernige L. = 14,3%
J. Neutrophile L. = 1%
Neutroph. L. = 39,3%
Lymphozyten = 41%
Myelozyten = 4% Plasmazellen = 0,0%
Myeloblasten = 0,7% Zerfallsformen = 1%
Lymphoidozyten = 0,0%
Normoblasten = 8/300.

Anisozytose, Polychromasie, Poikilozyten, basophile punktierte Erythrozyten und Megalozyten. Wenige, sehr große Thrombozyten.

III. Blutbefund am 4. IV. 1931.

Erythrozyten = 2440000 Hb. = 53,0%
Leukozyten = 8320 F. I. = 1,1
Eosinophile L. = 3 %
Monozyten = 6 %
Mastzellen = 0,3%
Segmentkernige L. = 19 %
Stabkernige L. = 12 %
J. Neutropile L. = 0,7%
Neutroph. L. = 31,7%
Lyumphozyten = 52,7%
Myelozyten = 1,3% Plasmazellen = 0,0%
Myeloblasten = 0,0% Zerfallsformen = 5 %
Lymphoidozyten = 0,0%
Normoblasten = 14/300.

Anisozytose, Polichromasie, sehr viel Makrozyten, vereinzelte Megalozyten und Poikilozyten. Starke Uebersegmentierung der neutrophilen Leukozyten. Gequollene und degenerative Kerne sowohl bei den

Stab- als auch bei den Segmentkernigen. Chromatinlücken.

IV. Blutbefund am 6. III. 1931.

Erythrozyten	=	2000000	Hb.: —
Leukozyten	=	8000	F. I.: —
Eosinophile	=	0%	
Monozyten	=	1%	
Segmentkernige L.	=	7%	Neutroph. L. = 12%
Stabkernige L.	=	3%	
J. Neutrophile L.	=	2%	
Lymphozyten	=	87%.	

Bei Durchmusterung des Blutausstriches sind kernhaltige rote Blutkörperchen gefunden worden.

Die ersten drei Blutbefunde sind in der Universitäts-Kinderklinik Erlangen, der vierte von dem damals behandelnden Hausarzt angefertigt.

Wie schon angedeutet, ist die häufigste Blutalteration bei malignen Tumoren eine Anämie, die in der übergroßen Mehrzahl der Fälle den Charakter der einfachen hypochromen trägt. Nach Schittenhelm ist die Ursache dieser Anämie in der Resorption von toxischen, im Tumor gebildeten Substanzen zu suchen, die einen erhöhten Blutkörperchenzerfall veranlassen. In der Milz findet man gerade bei malignen Tumoren, oft auch in der Leber, große Massen von Haemosiderin. Je schwerer die Anämie, umso größer ist die Tumor und je mehr Metastasen sind vorhanden. Daß die Dauer der Krankheit sowie etwaige Ulceration und Arrosion von Gefäßen eine große Rolle auf den Grad der Anämie spielt, ist selbst verständlich. Besonders schwere Anämien beobachtet man bei den malignen Geschwülsten des Magen-Darmkanals. (14) Die bekannten morphologischen Veränderungen wie Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie, basophile Punktierung und Auftreten von

Erythoblasten aller Formen wird bei der einfachen Anämie beobachtet.

Die Erytrozytenzahl ist in diesem Falle bei der ersten Blutuntersuchung (IV. Blutbild) auf 2000000 herabgesunken, der Haemoglobingehalt ist nicht festgestellt. Bei der zweiten Blutuntersuchung (I. Blutbild) wird der Erythrozytenwert mit 2370000 angegeben. Hämoglobingehalt 44,5%. In den folgenden Blutuntersuchungen (II. und III. Blutbild) sinken die E-Werte auf 2170000. Zur besseren Uebersicht lasse ich eine tabellarische Uebersicht der Erythozytenwerte des Hb.-Gehalt und des Färbeindex folgen.

E.	Hb.	F. I.	Zählung
(4. 2,0	—	—)	6. 3. 1930
1. 2,37	44,5	0,95	18. 3. 1930
2. 2,17	48,0	1,1	28. 3. 1930
3. 2,44	53,0	1,1	4. 4. 1930

Aus der Uebersicht ist ersichtlich, daß wir es mit einer hochgradigen Anämie zu tun haben. Jede Form der sekundären Anämie geht mit einer Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobinmenge einher. Auf die Veränderungen, die die chemische Zusammensetzung des Blutes und sein physikalisch-chemisches Verhalten betreffen, soll hier nicht näher eingegangen werden, es soll nur festgehalten werden, daß weder akute noch chronische Blutungen zu einer dauernden Verminderung der Gesamtflüssigkeitsmenge im Gefäßsystem führen.

Das morphologische Verhalten der roten Blutkörperchen bei den einzelnen Formen der sekundären Anämie wechselt vor allem nach Maßgabe der Schnelligkeit, mit der der Blutverlust bezw. die Blutkörperchenzerstörung eingesetzt hat. Es kommt zu einer regeneratorischen Tätigkeit des roten Knochenmarks. Der Ausdruck dieser Tätigkeit ist das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen. Das neugelieferte

Material ist allerdings mehr oder weniger minderwertig je nach Intensität des Blutverlustes. Es werden Blutkörperchen in die Bahn abgehen, die nur eine mangelhafte Hämoglobinausrüstung erhalten haben und die sich von den älteren durch ihr blasseres Aussehen unterscheiden. Auch die Poikilozytose — die Vielgestaltigkeit der roten Blutkörperchen — ist ebenso wie die Mikrozytose — das Zukleinbleiben der einzelnen roten Zellen — als Ausdruck überstürzter Regeneration angesprochen worden, die eben zur Lieferung eines qualitativ unzulänglichen Materials führt. Der wechselnde Hämoglobingehalt der einzelnen Zellen bedingt ihre wechselnde Färbbarkeit. Häufig sieht man neben den rein azidophilen Zellen solche, die sich mit basischen Farbstoffen tingieren (15). Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die Veränderungen der roten Blutkörperchen bei den sekundären Anämien ihre Zahl, Größe und Form betreffen. Auch die innere Struktur ist verändert, was aus ihrem veränderten chemischen Bau und ihren anderen physikalischen Eigenschaften geschlossen wird. Verschiedene Ursachen werden für die Erniedrigung der Zahl der roten Blutkörperchen angegeben. Hier interessiert uns nur die Genese der Erytropenie bei malignen Tumoren. In der Mehrzahl der Fälle, mit denen die Klinik zu rechnen hat, spielen mehrere Momente gleichzeitig eine Rolle. Die vielen Infektionskrankheiten und bei den zur Kachexie führenden Karzinosen laufen neben einer toxischen Lähmung des germinativen erythropoetischen Gewebes, intravasale Blutschädigungen einher (16).

Ein weiteres, wenn auch wenig wertvolleres hämatologisches Zeichen der sekundären Anämie ist die ungleiche Größe der roten Zellen. Durch Vergleich mit den normalen Zellen lassen sich die Gruppen der pathologisch kleinen Zellen (Mikrozyten) der

krankhaft großen Zellen (Makrozyten) und den Riesenzellen (Megalozyten) unschwer unterscheiden (17).

Alle diese besprochenen hämatologischen Befunde bei sekundären Anämien treffen im vorliegenden Falle zu.

Der Erythrozytenbefund mit Werten unter 2,5 Millionen, das ist etwa die Hälfte des normalen Befundes, zeigt, daß eine schwere Anämie vorliegt. Auch die weiteren Feststellungen wie Anisozytose, Mikrozyten, Makrozyten und Megalozyten, sowie das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen, wenn auch nur in spärlicher Anzahl befestigen den Befund der Anämie. Hier ist allerdings, weil selten Normoblasten zu finden sind, noch zum mindesten an eine funktionelle Erschöpfung des Knochenmarks zu denken, was für die Prognose stets ungünstig ist. Der erniedrigte Hämoglobingehalt und der damit erhöhte Färbeindex sprechen ebenfalls für die Schwere der Anämie. Die Abnahme der roten Blutkörperchen bedingt (fast stets) auch eine Erniedrigung des Hämoglobinwertes, da die Erythrozyten die Hämoglobinträger sind. Niedrige Hb.-Zahlen trifft man bei allen Affektionen mit Erythrozyten-Reduktionen an, nach Ueberstehen von Infektionskrankheiten, bei Karzinom (20% und niedriger), bei perniziöser Anämie (bis 8%), bei Blutgiften, nach Blutverlusten (18). Unterscheiden muß man die Fälle, bei denen die roten Blutkörperchen in normaler Zahl von vornherein mit zu geringem Hämoglobin in die Zirkulation gelangen. Das reinste Beispiel bietet die Chlorose. Der Färbeindex ist normal gleich 1,0 wenn die Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt in der Raumeinheit parallel gehen, wenn also z. B. auf 5 Millionen Erytrozyten 100% Hb. kommen. Die drei Motalitäten der Hb.-Bildung sind:

1. Typus: Normaler Hb.-Gehalt des einzelnen Erytrozyten F. I. gleich 1,0.
2. Typus: Abnorm niedriger Hb.-Gehalt F. I. gleich unter 1,0 (Chlorose, Nephritis, Blutungsanämie)
3. Typus: Abnorm hoher Hb.-Gehalt F. I. = 1,3 und höher; embryonales Blut, perniziöse Anämie gewisse Kinderanämien, Knochenmarkskarzinosis und Blutgiftanämien (19).

Nach den Blutbildern finden wir den Hämoglobingehalt stark unter die Norm gesunken und die Färbeindizes über 1 erhöht. Man könnte also den Typus 3 obenstehender Uebersicht in Betracht ziehen.

Nicht nur die Erytropoese, sondern auch die Leukopoese wird bei malignen Tumoren geschädigt. Es pflegt sich eine neutrophile Leukozytose oder wenigstens eine Neutrophilie einzustellen. Es kommt zur Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes nach Arneth; das ist der Ausdruck von morphologischen Veränderungen an den Kernen der neutrophilen Zellen im Blute (20). Arneth teilt die Neutrophilen auf Grund ihrer Kernbeschaffenheit in fünf Klassen. Er hat gefunden, daß im normalen Blut fast alle Zellen 2, 3 oder 4 Kernteile, weniger 5 und nur einen Kern aufweisen. Die Zahlenverhältnisse sollen beim Gesunden konstant sein. Die Zellklassen werden bei den meisten Infektionskrankheiten anders bevölkert. So nehmen die Zahlen für Klasse 5 und 4 bedeutend ab, für die Klasse 1 und 2 erheblich zu. (21) Die Arneth'sche Lehre ist stark angefochten worden und Nachprüfungen von Pappenheim, Grawitz und anderen haben ergeben, daß sie in alter Form unhaltbar ist. Nach Naegeli ist das Entscheidende für die Jugend einer Zelle entgegen Arneth immer die Chromatinstruktur, der Kernbau, nicht die Segmentierung. (22) Die Leukozytenzahlen sind im vorliegenden Falle nicht sonderlich erhöht, sodaß man

wohl kaum von Leukämie sprechen könnte. Bei der Diagnosestellung wurde früher in erster Linie die Vermehrung — eine krankhaft gesteigerte Produktion von weißen Blutzellen — in den Vordergrund gestellt, wobei die Verhältniszahl der weißen Blutkörperchen zu den roten

$$W : R = 1 : 100 \text{ oder}$$
$$W : R = 1 : 50$$

als für die Abgrenzung gegen die Leukozytosen maßgebende Zahl galt. (23) Diese Auffassung war nicht lange haltbar. Kohnheim (1865) beschrieb einen Fall, der kaum einen anatomischen Unterschied gegen die Leukämie aufwies und sich von dieser nur durch die fehlende Vermehrung der weißen Blutkörperchen unterschied. Man bezeichnete damals den Fall als Pseudoleukämie. (24) Wenn auch die hochgradige Vermehrung der Leukozyten bezw. ihrer Mutterzellen im zirkulierenden Blut eine wichtige Begleiterscheinung ist, so wissen wir heute, daß dieselbe nur symptomatische Bedeutung hat. Die Vermehrung kann in einzelnen Fällen völlig fehlen bezw. ist sie nur weniger stark ausgeprägt. Derartige Bilder, bei denen anatomisch die gleiche hochgradige leukopoetische Hyperplasie besteht und die sich nur durch den fehlenden Blutbefund unterscheiden, werden Aleukämien genannt. (25) Das Wichtigste der Leukämie ist aber nicht die hohe Leukozytenzahl, sondern die Tatsache, daß das Blut alle Zellen des myeloischen Gewebes aufweist. Das typische Blutbild nach Naegeli ist das folgende:

1. Neutrophile L. bilden die Mehrheit, Kerne gut segmentiert, nichts Degeneratives.
2. Eos. L. sind oft prozentlich fast, absolut stärker vermehrt.
3. Mastzellen, prozentlich vermehrt.

4. Monozyten vermehrt, prozentlich und absolut. Später wird die Zahl niedrig.
5. Neutrophile Myelozyten erscheinen in hohen Werten (20—40%).
6. Eos. Myelozyten meist in einigen Prozenten vorkommend. Viele zeigen unreife basophile Granula.
7. Mastmyelozyten sind gewöhnlich vorhanden mit oft unreifer Granulation, und großen Kernen.
8. Myeloblasten gehören zum typischen Blutbild, sind aber spärlich (1—3%), von besonderen Verhältnissen abgesehen.
9. Lymphozyten sind auf minimale Prozentsätze reduziert, absolut berechnet fast immer etwas vermehrt.
10. Megakariozyten in jedem Fall vorhanden.

Das normale Blutbild ist folgendes:

1. Die neutrophilen, polymorphkernigen Leukozyten 65—70%.
2. Die eosinophilen Leukozyten = 2—4%.
3. Die Mastzellen, basophil granuliert (0,4%).
4. Die Monozyten = 6—8%.
5. Die Lymphozyten = 20—25%.

Vergleicht man die Befunde der vier angefertigten Blutbilder mit einem normalen, so läßt sich folgendes feststellen:

1. Blutbild. Eos. L. = 0,7% normal 2—4% vermindert
Monozyten = 12,7% normal 6—8% vermehrt
Mastzellen = 2 % „ 0,4 % strk. vermehrt
Neutrophile L. = 30,7% „ 65—70% vermindert.
Lymphozyten = 41,6% „ 20—25% vermehrt
Myeloblasten = 2,7% „ 0% strk. vermehrt
Myelozyten = 4 % „ 0% „ „

Plasmazellen wurden nicht gefunden. Zerfallsformen 5,7%.

2. Blutbild. Eos. L. = 5% normal 2—4% vermehrt
Monozyten = 6,7% normal 8—8% unverändert
Mastzellen = 2,3% „ 0,4 % strk. vermehrt
Neutrophile L. = 39,3% „ 65—70% vermindert
Lymphozyten = 41 % „ 20—25% absolut vermehrt prozentual normal
Myoleblasten = 0,7% „ 0% vermehrt.
Myolezyten = 4 % „ 0% strk. vermehrt
Keine Plasmazellen, Zerfallsformen 1%.

3. Blutbild. Eos. L. = 3% normal 2—4% vermehrt
Monozyten = 6 % normal 2—8 % unverändert
Mastzellen = 0,3% „ 0,4 % vermindert
Neutrophile L. = 31,7% „ 65—70% vermindert
Lymphoztyen = 52,7% „ 20—25% vermehrt
Myoloblasten = 0 % „ —
Myolozyten = 1,3% „ 0% strk. vermehrt
Keine Plasmazellen, Zerfallsformen 5%.

4. Blutbild. Eos. L. = 0% normal 2—4% vermindert
Monozyten = 1% normal 6—8% „
Neutrophile L. = 12% „ 65—70% strk. vermindert
Lymphozyten = 87% „ 20—25% „ vermehrt.

Nach Schittenhelm sind die Eosinophilen bei neutrophilen Leukozytosen in den meisten Fällen vermindert. Naegeli sah allerdings im Frühstadium bisweilen Vermehrung dieser Zellform. Bekannt ist, daß man bei der histologischen Untersuchung sehr vieler maligner Tumoren große Mengen eosinophiler Zellen findet, ohne daß sie im Blute vermehrt gewesen wären. Nur ausnahmsweise hat man bei vorgeschrittenen malignen Tumoren Eosinophilie beobachtet. (27) Naegeli nennt folgende wichtige Affektionen, bei denen eine erhebliche Vermehrung der eosinophilen L. beobachtet wird. (28)

1. Myeloische Leukämie 4—6 und mehr Prozent. Selten kommen Myelosen ohne Eosinophilie vor: Man spricht dann von typischer akuter Leukämie. Den lymphatischen Leukämien fehlt die Eosinophilie nahezu immer.
2. Skarlatina ist die einzige akute Infektionskrankheit, bei der auf der Höhe des Prozesses eine oft enorme Eosinophilie vorkommt.
3. Helminthiasis (Oxyuren Trichocephalus, Ascaris, Taenien, Trichinosis).
4. Asthma bronchiale.
5. Hautkrankheiten (Psoriasis, Pemphigus, Ekzeme, Prurigo).
6. Neurose.
7. Selten, mitunter aber sehr hochgradig bei malignen Tumoren.
8. Anaphylaktische Eosinophilie.

Die Monozyten sind unter pathologischen Verhältnissen großen Schwankungen in den Mengenverhältnissen unterworfen.

I. Vermehrte Tätigkeit des Myeloischen Systems: Parallele Zunahme der Monozyten (Eiterungen, starke Entzündungen, Scharlach, kruppöse Pneumonie.

Bei myeloischer Leukämie sind anfangs die Monozytenwerte relativ und absolut hoch, später nur noch absolut vermehrt.

II. Verminderte Tätigkeit des myeloischen Systems: Abnahme der Monozyten: bei lymphatischer Leukämie bei perniziöser Anämie.

III. Verminderte Tätigkeit des lymphatischen Systems, trotzdem hohe und erhöhte Monozytenwerte. Hierher zählen: Lymphogranulom, das generalisierte Lymphknoten-Spindelzellsarkom, die Ca. mit Lymphknotenmetastasen, Lymphknotensarkome.

IV. Gesteigerte Tätigkeit des lymphatischen Systems. Vermehrung der Lymphozyten im Blute. Die

Parallele einer Monozytenvermehrung zu der Lymphozytose fehlt.

Die neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten sind vor allem das labile Element, das schon physiologisch erhebliche Schwankungen zeigt.

Unter pathologischen Bedingungen bilden sie oft das Hauptkontingent der Leukozytosen, z. B. bei Entzündungen, Vergiftungen, Eiterungen, Sepsis, Pneumonie. Seltener und ebenfalls diagnotisch wertvoll ist eine Verminderung der N., z. B. Typhus, Morbilli, perniziöse Anämie. Auch bei lymphatischen Leukämien ist die Zahl wegen Erdrückung des myeloischen Systems oft enorm gering.

Die basophilen Leukozyten (Mastzellen des Blutes): Zunahme der Mastzellen bei hyperplastischen Prozessen des Knochenmarkes, bei myeloischer Leukämie und Polizythämie. Weiter findet man Zunahme bei konstitutioneller haemolytischer Anämie. Stets sind die Mastzellen in ihrer Menge sehr variabel in den Schwankungen. Auch aleukämische Myelosen lassen die Vermehrung nie vermissen. Bei myeloischen Leukämien trifft man selbst dann hohe Zahlen wenn durch Therapie das Blutbild normal geworden ist. Die hohe Mastzellenzahl stellt dann noch das einzige Pathologische des Blutbildes dar. Krankhafte Verhältnisse können dem Blute noch andere Leukozyten zuführen, die den normalen Blut fremd sind.

1. Normale N. aber noch in sehr jugendlichen, nicht völlig reifen Formen.
2. Völlig normale Vorstufen der Blutleukzoyten, die sonst in den blutbildenden Organen bleiben, so die typischen Knochenmarkzellen, die Myelozyten und Myeloblasten.
3. Pathologische Formen, die nie zum normalen Entwicklungsgang einer Zellform gehören, so

z. B. neutrophile mit Quellungserscheinungen an den Kernen oder mit abnorm kleinen und mißgestalteten Kernen oder pathologische Lymphozyten von abnormer Größe und krankhafter Kerndeformierung.

Myelozyten. Normal entstammen die Myelozyten dem Knochenmark. Bei schweren pathalogischen Zuständen (myeloische Metaplasie) können auch in anderen Organen myeloische Komplexe gefunden werden. Der Uebertritt von Myelozyten ins Blut ist völlig homolog dem Uebertritt der kernhaltigen Erytrozyten und kommt vor:

1. als Anzeichen bedeutend gesteigerte Neubildung: Hyperfunktion.
2. als Symptom einer Funktio laesa des Knochenmarks, das unter schweren Erkrankungen die Fähigkeit verliert, unreife Zellen von der Zirkulation zurückzuhalten: Dysfunktion. Man trifft deshalb Myelozyten bei vielen Zuständen abnorm intensiver Knochenmarkstätigkeit, besonders bei myeloischer Leukämie. Ferner bei Wucherungen von Tumoren im Knochenmark, bei hochgradigen Leukozytosen, Pneumonie, Eiterungen, Scharlach.

Myeloblasten (ungranulierte myeloische Zellen) treten auf bei myeloischer Leukämie, wenn die überstürzte Neubildung oder die eintretende Erschöpfung des Knochenmarks in jeder Beziehung unreife Gebilde dem Blut übergibt. (29) Im zu untersuchendem Falle liegt ein leukämieähnliches Bild vor. Die schweren Veränderungen und Abweichungen der korpuskulären Elemente des Blutes von der Norm, die hochgradige Anämie befestigen das. Die Werte der weißen Blutkörperchen sind nur wenig erhöht, doch ist das ausschlaggebende Moment nicht die quantitative Erhöhung, sondern die qualitative Abweichung der Leukozytenvermehrung von der Norm. Die von Ehrlich fest-

gestellten Merkmale des myeloisch-leukämischen Blutbefundes faßt Lazarus folgendermaßen zusammen:

1. Das Vorkommen zahlreicher mononukleärer, neutrophil gekörnter Zellen (die Ehrlich'schen Myelozyten).
2. Das Auftreten mononukleärer eosinophiler Leukozyten.
3. Die absolute Vermehrung der polynukleären neutrophilen und eosinophilen Zellen.
4. Die absolute Vermehrung der Mastzellen.
5. Atypische Form der weißen Blutkörperchen, insbesondere Mitosen der weißen Blutkörperchen.
6. Kernhaltige rote Blutkörperchen und zwar am häufigsten vom normoblastischen Typ, seltener Myeloblasten. (30).

Wenn auch nicht alle 6 Merkmale in diesem Falle zutreffen, so sind die Atypien jedenfalls, wie schon einmal erwähnt, nicht für das Gegenteil beweisend, Unter diesen Atypien des Blutbefundes interessiert hier besonders die Zahl der Leukozyten, deren Zahl annähernd normal ist. Es gibt Fälle mit Leukopenie, weit häufiger Fälle mit Leukozytose. Gleich wie aber, ob Leukozytose oder Leukopenie vorliegt, das Mischungsverhältnis der Leukozyten weist eine schwere Störung in Form einer starken regenerativen Verschiebung nach links auf. Klinisch besteht ein Milz- und Lebertumor genau wie bei der typischen Form der Leukämie, ebenso fehlen stärkere Lymphknoten. Das Blutbild ist aber qualitativ völlig der Myelosis entsprechend. Die morphologischen Blutveränderungen bei diesem Bild sind nicht absolut charakteristisch für den Befund bei malignen Tumoren. Wir können aber hier sämtliche andere Krankheitsursachen ausschließen und nur das Wadensarkom für die Alteration des Blutes verantwortlich machen. Es wurde bereits erwähnt, daß die Blutveränderungen

umso schwerer zu sein pflegen, je ausgedehnter die Metastasen eines malignen Tumors sind. In welchen Organen die Tochtergeschwulstbildungen sitzen, ist dabei ohne Einfluß auf Art und Schwere der Blutveränderungen. Ganz eigenartig aber liegen die Verhältnisse bei ausgedehnten multiplen Metastasen des Skelettsystems, die so gut wie immer im Knochenmarksparenchym selbst sitzen. Es ist bekannt, daß diese Art der Metastasierung keine ganz seltene ist und gerade bei bestimmten Formen des Karzinoms besonders denen der Mamma, der Schilddrüse, des Magens und vor allem der Prostata vorkommt. Gelegentlich kann auch jedes andere Karzinom oder Sarkom zu multiplen Metastasen im Knochenmark führen. Es kommt dann zu einer sehr schweren Anämie, die bisweilen eine hypochrome, manchmal auch eine hyperchrome ist. In beiden Fällen trifft man aber sehr zahlreiche Normoblasten und Megaloblassen.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung folgte nach der Ausschälung des Tumors eine auffallende Besserung des roten Blutes. Bei der Entlassung am 6. 4. 30 wurde deutliche Besserung des Allgemeinzustandes festgestellt, jedoch unmittelbar nach der Heimkehr ging es dem Kinde immer schlechter. Die Knochenauftreibungen am Schädel wurden immer zahlreicher und größer. Von Zeit zu Zeit traten auch unter geringer Temperaturerhöhung schmerzhafte Stellen an den Extremitätenknochen auf, bald am Oberschenkel, Oberarm, an den Unterarmknochen wobei äußerlich nichts festzustellen war, keine Rötung oder Schwellung. An den Rippen, Schlüsselbein und Sternum, an der Wirbelsäule, im Beckenknochen fanden sich harte, nicht schmerzhafte Auftreibungen, auch Drüsenschwellungen, so z. B. in der linken Kniekehle. Allmählich entwickelte sich auf der ganzen linken

Brustseite eine absolute Dämpfung. Das Herz war nicht abgrenzbar. Der Exitus des ziemlich kachektischen Kindes erfolgte ganz plötzlich am 26. 6. 1930. Aus der Leiche wurde am Sternoklavikulargelenk einer der oben beschriebenen Tumoren entfernt, der im pathologischen Jnstitut Erlangen (Prof. Dr. E. Kirch) zur Untersuchung gelangte (Einlauf Nr. 1069/39). Ich gebe anschließend den Bericht über das Ergebnis wieder:

Das eingesandte Material besteht aus drei bis wallnußgroßen Gewebsstücken, die schon makroskopisch erkennbar, Knochen, Knorpel, Muskulatur und sehnenartiges Gewebe enthalten. Bei histologischer Untersuchung ergibt sich das Bild eines echten Tumors, bestehend aus dicht gelagerten meist rundlichen zum Teil etwas polymorphen, vorwiegend mittelgroßen Zellen, in denen reichliche Mitosen nachweisbar sind. Es liegt also ein Rundzellensarkom vor, das Uebergänge zu einem Polymophzellensarkom zeigt. Der Tumor liegt in der Hauptsache in den Weichteilen zwischen den Bindegewebs- und Muskelfasern, dringt aber auch in Knochengewebe ein und zum kleinen Teil auch in Knorpelgewebe. Diagnose: Mittelgroßzelliges Rundzellensarkom.

Es hat sich hier sicher um Metastasen des Wadentumors gehandelt.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß das Blut eine schwere Schädigung aufwies. Das weiße Blutbild ergab eine auffallende metaplastische Reaktion besonders im myeloischen Teil. Ob eine rein sekundäre eigenartige Veränderung oder aleukämische Reaktionsweise vorlag, ist nicht mit Bestimmtheit zu sagen. Jedenfalls ist wohl das Sarkom bezw. dessen Toxinbildung in erster Linie für die schwere Blutveränderung in Betracht zu ziehen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 6. Mai 1904 als Sohn des Bergwerksdirektors Gustav Dietz zu Braunschweig geboren. Ich besitze die Braunschweigische Staatsangehörigkeit.

Nach dem Besuche der Volksschule und des Reformrealgymnasiums zu Braunschweig bestand ich im Februar 1926 das Abiturientenexamen.

Ich widmete mich dem Studium der Medizin an den Universitäten zu Kiel und Würzburg, wo ich im März 1928 das medizinische Vorexamen bestand. Die klinischen Semester legte ich an den Universitäten Göttingen, Kiel, Innsbruck und Erlangen ab. Am 13. Juli 1931 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Erlangen.

Vorliegende Arbeit wurde im Wintersemester 1930/31 an der Kinderklinik zu Erlangen angefertigt. An dieser Stelle möchte ich Herrn Geheimrat Jamin für die Anregung zu dieser Arbeit und die wertvollen Unterstützungen meinen ergebensten Dank aussprechen.